

VISOKA TEHNIČKA ŠKOLA U BJELOVARU
STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVA

**ANTIMIKROBICIMA UZROKOVAN KOLITIS U OB
VIROVITICA U RAZDOBLJU OD 2010. – 2016. GODINE**

Završni rad br. 27/SES/2017

Ružica Mačinković

Bjelovar, rujan, 2017.



Visoka tehnička škola u Bjelovaru

Trg E. Kvaternika 4, Bjelovar

1. DEFINIRANJE TEME ZAVRŠNOG RADA I POVJERENSTVA

Kandidat: **Mačinković Ružica**

Datum: 08.05.2017.

Matični broj: 001077

JMBAG: 0314010313

Kolegij: **INFEKTOLOGIJA**

Naslov rada (tema): **Antimikrobicima uzrokovan kolitis u OB Virovitica u razdoblju 2010.-2016. godine**

Područje: **Biomedicina i zdravstvo**

Polje: **Kliničke medicinske znanosti**

Grana: **Infektologija**

Mentor: **dr.sc. Antun Beus**

zvanje: **profesor visoke škole**

Članovi Povjerenstva za završni rad:

1. **dr.sc. Zrinka Puharić, predsjednik**
2. **dr.sc. Antun Beus, mentor**
3. **Melita Mesar, dipl.med.techn., član**

2. ZADATAK ZAVRŠNOG RADA BROJ: 27/SES/2017

U radu je potrebno na temelju podataka o prevalenciji antimikrobnog kolitisa u OB Virovitica prikazati kakvo je aktualno stanje s ovom infekcijom u Virovitičkoj regiji: da li je ona u porastu ili je u padu s obzirom na spoznaje o etiologiji, epidemiologiji te postupcima prevencije. Za očekivati bi bilo da je bolest u opadanju. Treba iznijeti koja je uloga med. sestre prvostupnice u prevenciji antimikrobnog kolitisa i u edukaciji osoblja i pacijenata.

Zadatak uručen: 08.05.2017.

Mentor: **dr.sc. Antun Beus**



Zahvala

Od srca zahvaljujem mom mentoru prof.dr.sc. Antunu Beusu na nesebičnoj pomoći i uloženom vremenu za izradu mog završnog rada, iznad svega zahvaljujem mojoj dragoj obitelji koja mi je bila velika podrška sve vrijeme školovanja unatoč žrtvama koje su morali podnositi zbog moje zauzetosti, zahvaljujem liječnicima na mojem odjelu, specijalistima infektologije Miljenku Iskri, dr.med., Dejanu Gladoviću, dr.med. i prim.dr.sc. Borivoju Gvojiću, dr.med. te glavnoj sestri za intrahospitalne infekcije Nadici Škalić, bacc.med.techn. koji su mi svojim znanjem i iskustvom te savjetima pomagali kad god mi je to trebalo. Posebno zahvaljujem spec.mikrobiologije Saši Baranjecu, dr.med. voditelju Mikrobiološkog laboratorija ZZJZ „Sveti Rok“ VPŽ na pomoći pri prikupljanju podataka o ispitanim uzorcima i na danim savjetima.

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Etiologija	2
1.2. Epidemiologija	2
1.3. Patogeneza.....	3
1.4. Rizični faktori.....	3
1.5. Klinička slika	4
1.6. Dijagnostika	5
1.7. Liječenje.....	5
1.7.1. Antimikrobno liječenje	6
1.7.2. Fekalna transplantacija	6
1.7.3. Kirurško liječenje	7
1.8. Prevencija.....	7
1.8.1. Uloga medicinske sestre u prevenciji	7
2. CILJEVI RADA.....	10
3. ISPITANICI I METODE	11
3.1. Ispitanici.....	11
3.2. Metode ispitivanja.....	11
4. REZULTATI.....	12
4.1. Demografske karakteristike bolesnika	12
4.2. Prethodna hospitalizacija kao faktor rizika	14
4.3. Komorbiditeti	15
4.4. Recidivi	17
4.5. Antimikrobici povezani s pojavom antimikrobnog kolitisa.....	18
4.6. Terapija	19
4.7. Smrtnost	19
5. RASPRAVA.....	20
6. ZAKLJUČAK	24
7. LITERATURA.....	25
8. OZNAKE I KRATICE.....	28
9. SAŽETAK.....	29
10 SUMMARY	31

1. UVOD

Crijevenu mikrofloru zdravog čovjeka čine brojne vrste saprofitnih bakterija koje nastanjuju sluznicu debelog crijeva - kolona. Ova bakterijska mikroflora ima više funkcija te između ostalog čini složenu prirodnu barijeru koja sprječava umnažanje patogenih bakterija u crijevima. Primjenom inače vrlo korisnih antimikrobika dolazi do oštećenja tog prirodnog zaštitnog mehanizma, a time se omogućuje prodor patogenih mikroorganizama. U ovom slučaju najznačajniji patogen je *Clostridium difficile* (*C. difficile*) uzročnik postantimikrobnog - postantibiotskog kolitisa (1). Postantimikrobni kolitis mogu uzrokovati svi antimikrobici, a najčešće se pojavljuje kod upotrebe klindamicina, amoksicilina s klavulonskom kiselinom, cefalosporina – osobito II i III generacije te fluorokinolona (2). Osim antimikrobika, kolitis mogu uzrokovati i neki antineoplastični lijekovi, pogotovo oni sa slabim antibakterijskim djelovanjem kao što su doksirubicin, cisplatin, ciklofosfamid, metotreksat i dr.(3). Infekcija bakterijom *C. difficile* se može prezentirati nizom stanja - od asimptomatske kolonizacije, postantimikrobnog kolitisa različite težine do po život opasnog pseudomembranoznog kolitisa (4,5,6). Javnozdravstveno značenje infekcija koje uzrokuje *C. difficile* (CDI - engl. *Clostridium difficile infection*) istaknuto raste posljednjih desetljeća. Uzrok tomu je česta neracionalna upotreba antimikrobika (što ujedno dovodi do nastanka virulentnih uzročnika), potom dugotrajan boravak pacijenata u bolnici, duži životni vijek pacijenata (> 65 god.), te teške bolesti u podlozi. Značajni problem predstavljaju i recidivi postantibimikrobnog kolitisa koji se javljaju u četvrtine liječenih od CDI (7,8,9).

1.1. Etiologija

Clostridium difficile je gram pozitivni anaerobni bacil iz roda *Clostridium*, porodice *Bacillaceae*, veličine 3-5 µm x 0,5 µm koji stvara spore subterminalno (3). Prvi put je izoliran 1935. godine, a interes mikrobiologa i infektologa pobuđuje od 1978. godine nakon što je izoliran kod bolesnika s postantimikrobnim kolitisom te je utvrđena povezanost između primjene nekih antimikrobika i pojave postantimikrobnog kolitisa (5). *C. difficile* izvan gastrointestinalnog trakta preživljava u obliku spora. Spore su otporne na toplinu (podnose kuhanje na 100°C), na antimikrobike, kiseline, a otporne su i na standardne dezinficijense (6). Kada spore dospiju u gastrointestinalni sustav prelaze u vegetativni oblik koji stvara toksine (8,9). *C. difficile* stvara dva značajna egzotoksina: toksin A i toksin B koji se nazivaju i enterotoksinima zbog ciljnog mjesta djelovanja (enteron=crijevo). Toksin A ima enterotoksično djelovanje, dok toksin B djeluje uglavnom citotoksično (3). Enterotoksini A-toksin i B-toksin uzrokuju nekrozu crijevnih stanica (enterocita) i potiču upalni odgovor sluznice kolona. *C. difficile* je najčešći uzročnik postantimikrobnog kolitisa i glavni uzročnik teškog PMC (engl. *Pseudomembranous colitis*, lat. *colitis pseudomembranosa*; *pseudomembranozni kolitis*). Sojevi izolirani „in vitro“ različito su osjetljivi na antimikrobike, ali su svi osjetljivi na *metronidazol* i *vankomicin* (1).

1.2. Epidemiologija

C. difficile se u obliku spora nalazi u prirodi, tlu, vodi, u probavnom sustavu nekih životinja. U formi spora *C. difficile* preživljava u okolišu i u nepovoljnim uvjetima. U toj formi se lako zadržava i u bolnicama. Može se naći na različitim predmetima i površinama u bolničkom ambijentu – npr. na zavjesama, radi čega ih treba posve izbaciti iz upotrebe u bolnicama. Spore se nalaze i na rukama i odjeći zdravstvenih djelatnika što se smatra i glavnim uzrokom širenja infekcije i prenošenjem spora s bolesnika na bolesnika (1,3). Osim bolesnika koji imaju postantimikrobni kolitis, pa su evidentno direktni izvor infekcije u širenju zaraze, posebno su značajni i asimptomatski kliconoše (8,10). Asimptomatski ga kao kliconoše nosi čak 30-50% zdrave dojenčadi, 3-8% odraslih ljudi, i što je osobito značajno, 15-35% hospitaliziranih bolesnika. Vjerojatno ga u posljednjem postotku nose i stalni bolnički djelatnici. Izlučuje se stolicom, a do infekcije dolazi fekalno-oralnim putem: unosom spora preko hrane, vode, zatim prljavim rukama osobito iz zagađenog bolničkog ambijenta, a bolest može nastati i aktivacijom spora prisutnih u digestivnom traktu čovjeka (5,10,11).

Javnozdravstveno značenje postaje sve veće radi učestalijih, klinički težih infekcija uzrokovanih *C. difficile* (12). Zabrinjavajuća novost kod infekcija uzrokovanih *C. difficile*

registrirana u SAD i Kanadi u posljednjih 20 godina je da se učestalost obolijevanja i smrtnost povećala i u populaciji zdravih osoba koje nisu uzimale antimikrobik, zatim kod trudnica i djece, osoba koje nisu bile hospitalizirane, niti imaju ikakav rizični faktor koji bi ih povezivao s CDI. Povećana pojavnost teških bolesti uzrokovane s *C.difficile* povezuje se s nastankom novog hipervirulentnog soja NAP1/BI/027 koji luči veće količine toksina A i B nego dosadašnji sojevi *C. difficile* (7,9,12). Pretpostavlja se da su izvor zaraze u takvim situacijama prehrambeni proizvodi i domaće životinje, ali nije poznata njihova uloga u prijenosu (7,13).

1.3. Patogeneza

Kao što je gore navedeno, sojevi *C. difficile* mogu biti više ili manje toksični ili posve netoksični. Spore koje su otporne na okolišne čimbenike i želučani aciditet ulaze u probavni trakt, prolaze do tankog crijeva gdje proključuju u vegetativni oblik, te potom koloniziraju kolon. Na mjestu oštećenja zaštitne crijevene flore djelovanjem antimikrobika dolazi do bujanja *C. difficile*, koji je preživio učinak antimikrobika zaštićen sporom (2). Razmnožavanjem *C. difficile* stvara svoje toksine. Toksin A djeluje enterotoksično, razara sluznicu i uzrokuje krvarenje, te izaziva izlučivanje tekućine. Toksin B djeluje citotoksično, izaziva citopatogeni učinak na HeLa staničnim kulturama. Toksin B je tisuću puta toksičniji na kulturu tkiva, ali nije djelotvoran bez toksina A. Djelovanjem toksina A dolazi do nekroze enterocita, što izaziva jaki upalni odgovor u lamini propriji. Na mjestima oštećenja sluznice kolona nastaju crvenilo, edemi i ulceracije sluznice, od izlučenog fibrina stvaraju se karakteristične blijedožućkaste naslage (pseudomembrane). One se sastoje od fibrina, nekrotičnih stanica i leukocita. Mogu prekrivati svu sluznicu kolona ili se pak između pseudomembrana može naći zdrava sluznica. Pseudomembranozne naslage se najčešće stvaraju i nalaze u distalnom kolonu i, mada rijetko, proces se može proširiti na distalni ileum (1,3,14). PMC se javlja za vrijeme ili nakon uzimanja antimikrobika. Može biti različite kliničke manifestacije, od neprepoznatih slučajeva do teških kliničkih slika s visokom smrtnošću 10-20% (6,9,15).

1.4. Rizični faktori

Rizične faktore za razvoj infekcije možemo podijeliti na primarne i sekundarne (2). Primarni faktori su dob (<1 ili >65 godina), prethodne hospitalizacije i terapija antimikrobicima. Sekundarni faktori su kronične upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis), imunodeficijencija, pothranjenost, diabetes melitus, cistična fibroza, hipoalbuminemija (<2,5g/dl) i drugi komorbiditeti (2,7). Najvažniji rizični faktor koji potiče razmnožavanje

toksigenih sojeva *C. difficile* je upotreba antimikrobika. Najčešći antimikrobici, uzročnici infekcija, koji se spominju u istraživanjima su klindamicin, ampicilin, cefalosporini – osobito druge i treće generacije, fluorokinoloni, potom makrolidi, kortimoksazol i tetraciklini, iako svi antimikrobici pa čak i oni koji se koriste u liječenju PMC mogu biti uzročnici (2). Neke studije pokazuju da i upotreba inhibitora protonske pumpe i H₂ blokatora imaju udjela u razvoju infekcije, kao i primjena antineoplastičnih lijekova. Njihovo je značenje ipak puno manje od antimikrobika (2).

1.5. Klinička slika

Klinička slika CDI može varirati od asimptomatske infekcije do fulminantnog (od latinskog *fulminans* = munjevit) kolitisa. Postantimikrobni kolitis može se javiti za vrijeme uzimanja antimikrobika ili nakon nekoliko dana, do čak 10 tjedana po prestanku uzimanja antimikrobne terapije. Češće se javlja nakon dugotrajnog uzimanja antimikrobika peroralnim putem, što ukazuje da bolesti prethodi uništavanje normalne crijevne mikroflore i bujanje *C. difficile*. Ukoliko osoba ima više od tri rijetke stolice u najmanje dva uzastopna dana, tada govorimo o proljevu (1,2). CDI može nastati kao bolnička ili izvanbolnička infekcija. Ukoliko su se simptomi pojavili nakon 48 sati od dolaska u bolnicu i manje od četiri tjedna nakon otpusta iz bolnice, tada je riječ o bolničkoj infekciji (2). Bolest počinje proljevastim stolicama koje su u početku vodenaste, zatim sluzave, rjeđe s primjesama krvi. Javljaju se bolovi i grčevi u trbuhu, povraćanje, meteorizam, dehidracija, slabost, povišena tjelesna temperatura od 38°C do 38,5°C (2,10). PMC je najteži oblik bolesti i klinička slika je znatno teža nego kod običnog kolitisa. Karakterizira ga veći broj proljevastih stolica (10-15/dnevno, nekada i više) u kojima se često mogu naći patološke primjese sluzi i krvi. Bolest može trajati tjednima. Rektosigmoidoskopski i kolonoskopski vidljiva je pseudomembranozna upala sluznice koja se može patološki dokazati na biopsijski dobivenom komadiću tkiva sluznice (16). Najteži oblik bolesti je *fulminantni kolitis* (munjevit) koji se javlja u oko 3% slučajeva, a praćen je simptomima kao što su bolovi u trbuhu, proljevi, meteorizmi, hipovolemija koja se može razviti u hipovolemijski šok, toksični megakolon, ileus, sepsa, perforacija crijeva i enteroragija (5,17). Posljednjih nekoliko godina značajan je porast učestalosti fulminantnog kolitisa, što se povezuje s virulentnijim sojem *C. difficile* (1,2,10). Kronične upalne bolesti crijeva, kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis, mogu se zamijeniti dijagnostički s pseudomembranoznim kolitisom. Bolesnici s ovim upalnim bolestima crijeva češće razvijaju postantimikrobni kolitis nakon upotrebe antimikrobika, a bolest se može manifestirati kao toksični megakolon i fulminantni PMC (1). Kombinacija ulceroznog

kolitisa i PMC je vrlo ozbiljna i nerijetko sa smrtnim ishodom. Recidivi koji se javljaju u 10-25% liječenih bolesnika predstavljaju veliki problem u liječenju postantimikrobnog kolitisa. Javljaju se u razdoblju od 1 - 6 tjedana nakon liječenja, a mogu se javiti jednom ili više puta. Kod 45% bolesnika koji su imali jedan recidiv, CDI se ponavlja mjesecima pa i godinama (9,18). Uzrok recidiva je klijanje vegetativnih formi *C. difficile* iz spora koje su preživjele djelovanje terapijskih antimikrobika (metronidazola, vankomicina), a koji su dodatno oštetili zaštitnu floru. Drugi, rjeđi razlog je reinfekcija novim sojem *C. difficile* (9,19,20).

1.6. Dijagnostika

Dijagnoza CDI postavlja se na osnovu kliničke slike kod bolesnika s bolovima u trbuhu, meteorizmom, povišenom temperaturom i proljevom, koji je nastao unutar 72 sata nakon primitka u bolnicu ili unutar dva mjeseca nakon primjene antimikrobika (2). Zlatnim standardom u dijagnostici postantimikrobnog kolitisa smatra se uzimanje koprokulture za dokazivanje *C. difficile* i prisutnosti njegovih toksina. Pravilno uzorkovanje materijala za mikrobiološki laboratorij ima značajno mjesto u dijagnostici. Uzima se odgovarajuća veća količina tekuće ili kašaste stolice; uzorci moraju biti svježi i treba izbjegavati njihovo zamrzavanje ili zagrijavanje, jer može doći do inaktivacije toksina. Za analizu je dovoljan jedan uzorak (2,21). Za dokazivanje uzročnika *C. difficile* u stolici postoji nekoliko načina, a to su: uzgoj i izolacija iz stolice, dokazivanje citotoksina u stolici, lančana reakcija polimeraze (PCR), enzimimunokemijska metoda (EIA) i test stolice na glutamat-dehidrogenazu (22).

Najčešće korištena metoda je EIA koja se temelji na antigenskoj detekciji toksina A i B; ima specifičnost 98%, osjetljivost 85%. Ukoliko je test negativan kod simptomatskih bolesnika, trebalo bi ga ponovno napraviti nekom osjetljivijom metodom (21,22).

Endoskopija (sigmoidoskopija i kolonoskopija) kao dijagnostička metoda koristi se u slučajevima negativnog mikrobiološkog nalaza, ali se više ne koristi kao početna metoda dijagnostike postantimikrobnog kolitisa (21). Kod fulminantnog kolitisa kolonoskopija povećava mogućnost perforacije crijeva.

Kompjuterizirana tomografija (CT) može se koristiti za dijagnostiku komplikacija postantimikrobnog kolitisa (2).

1.7. Liječenje

Liječenje bolesnika s postantimikrobnim kolitisom ovisi o težini kliničke slike, prvoj pojavnosti ili recidivirajućoj infekciji. Prvi korak u liječenju CDI je prekid antimikrobne terapije

koja je uzrokovala infekciju, ili zamjena antimikrobnog sredstva, zatim rehidracija i dijeta. Liječenje je prvenstveno konzervativno antimikrobno, eventualno fekalnom transplantacijom, a iznimno kirurško.

1.7.1. Antimikrobno liječenje

Bolesnika kod kojeg se sumnja na CDI ili je dokazana infekcija, potrebno je izolirati te primijeniti preventivne mjere za sprječavanje širenja infekcije. Kod bolesnika s proljevom i rizičnim čimbenicima za CDI potrebno je odmah započeti empirijsku terapiju. Prema smjernicama IDSA (engl. *Infections Diseases Society of America*) iz 2010.godine za liječenje CDI koriste se dva antimikrobika – *metronidazol* i *vankomicin* peroralno.

Metronidazol se preporuča kod blage do umjerene CDI kao prva linija terapije, jer ujedno sprječava širenje enterokoka otpornih na *vankomicin*. Uobičajena doza je 3x500mg peroralno, 10-15 dana. Nuspojave *metronidazola* su mučnina, metalni okus i pečenje u ustima, periferna neuropatija. Ne preporučuje se djeci, trudnicama i dojiljama (8,23). Osobama koje ga ne mogu uzimati peroralno može se davati intravenozno (3x500 mg iv.).

Vankomicin per os indiciran je za liječenje teških postantimikrobnih kolitisa, jer se ne apsorbira sistemski i zato postiže visoku koncentraciju u debelom crijevu. Također je indiciran kao početna terapija kod trudnica i dojilja. Preporučuje se davati ga u dozi 4x125mg kroz 10-14 dana peroralno. Kod teških infekcija može se davati *vankomicin* peroralno u kombinaciji sa *metronidazolom* intravenozno, a kod bolesnika koji su imali kirurški zahvat ili abnormalnosti probavnog sustava, može se dati u formi klizme (2,13,18,24). *Vankomicin* intravenozno ne djeluje kod CDI jer se ne izlučuje u crijevo.

Recidivi CDI podjednako se javljaju i nakon terapije metronidazolom i vankomicinom. Prvi recidiv se liječi istim antimikrobikom kao i prva bolest, a kasnije recidive se preporučuje liječiti *vankomicinom*. Ponavljajuće recidive se obično liječi produženo s postupnim smanjivanjem doze tijekom 21 dana. Nažalost, 10-25% bolesnika koji su liječeni od postantimikrobnog kolitisa imaju recidive.

1.7.2. Fekalna transplantacija

U posljednje vrijeme počela se primjenjivati *fekalna transplantacija* kao alternativna metoda liječenja kod težih oblika bolesti (npr. kod ulceroznog kolitisa s PMC). Primjenjuje se na način da se nakon isključenja infekcija u donatora obično iz obitelji bolesnika testiranjem na patogene crijeвне bakterije, na *C. difficile* i parazite, kao i HIV, hepatitis B i C, svježa stolica daje bolesniku putem klizme, kolonoskopa ili nazogastričnom sondom. Na taj način se vrlo učinkovito kompletnom crijevnom mikroflorom donatora s nekoliko tisuća različitih sojeva

bakterija postiže prema navodima literature brzo izlječenje (25,26,27). Studije pokazuju i do 92% uspjeha ovom metodom liječenja.

Iako se probiotici proizvedeni u različitim pripravcima (jogurt, tablete, kapsule, prašak) preporučuju za smanjivanje incidencije CDI, njihova učinkovitost nije dokazana.

U razvoju su imunoklonska protutijela kao potencijalno cjepivo protiv toksina *C. difficile* (22).

1.7.3. Kirurško liječenje

Kirurško liječenje je indicirano samo kod teških infekcija, gdje dolazi do komplikacija poput toksičnog megakolona, perforacije ili prijetee perforacije crijeva i nekrotizirajućeg kolitisa (2, 18).

1.8. Prevencija

Prevencija i kontrola infekcija zahtijeva pravovremeno otkrivanje i izolaciju zaraženih bolesnika (1). Prve preporuke za prevenciju i kontrolu CDI pripremljene su 1995.godine u Atlanti, obnovljene su 2005.godine. ECDC (engl. *European Centre for Disease Prevention and Control*; centar za prevenciju i kontrolu bolesti) izdao je nove preporuke 2008.godine, a 2010.godine izdane su najnovije preporuke (4). Najvažnije u prevenciji postantimikrobnog kolitisa je reducirati rizične faktore za nastanak infekcije: racionalnija primjena antimikrobika i onemogućavanje prijenosa uzročnika (2). *C. difficile* se veoma lako prenosi te je nužno poznavanje putova prenošenja radi prevencije širenja CDI i pojave bolničke infekcije. Bolesnike kod kojih postoji sumnja, ili je dokazana CDI, potrebno je izolirati u zasebnu sobu sa sanitarnim čvorom, ili napraviti kohortnu izolaciju. Izolacija treba trajati 48 sati nakon uspostavljanja normalne stolice (2).

1.8.1. Uloga medicinske sestre u prevenciji

Uloga medicinske sestre u prevenciji CDI je od izuzetnog značaja, jer ona je najviše vremena uz bolesnika i direktno je odgovorna za sprječavanje prijenosa toksina na druge bolesnike. Najvažnija njezina uloga je edukacija svih zaposlenih, kako zdravstvenog, tako i nezdravstvenog osoblja, zatim osoba koje posjećuju bolesnike i samog bolesnika.

Higijena ruku osnovna je mjera prevencije svih bolničkih infekcija. Osnovni preduvjet za higijenu ruku je da su nokti kratko podrezani i ne prelaze razinu jagodica. Umjetni nokti nisu dozvoljeni, kao ni nošenje nakita. Odgovorno ponašanje svih zaposlenika provodi se prema konceptu " Mojih pet trenutaka za higijenu ruku" :

- ✓ prije kontakta s bolesnikom
- ✓ prije čistog/aseptičkog postupka

- ✓ nakon rizika izlaganju tjelesnim tekućinama
- ✓ nakon kontakta s bolesnikom
- ✓ nakon kontakta s bolesnikovom okolinom.

Inficirani bolesnici uzročnikom *C. difficile* izlučuju fecesom velike količine bakterijskih spora koje se dalje rašire u kontaktu s inficiranim bolesnicima, zdravstvenim osobljem i kontaminiranim površinama. Mjerama prevencije i kontrole CDI neophodno je prekinuti širenje infekcije primjenom mjera izolacije. Izolacija se provodi na način da se odvoje svi bolesnici sa sumnjom, ili potvrđenom infekcijom *C. difficile* u posebnu sobu sa sanitarnim čvorom te se napravi kohortna izolacija. Na vratima sobe potrebno je postaviti natpis "Izolacija". Zdravstveno osoblje prilikom provođenja zdravstvene njege mora nositi jednokratnu zaštitnu opremu i oblačiti je sljedećim redoslijedom: PVC pregača a zatim jednokratne rukavice. Higijena ruku nužna je prije stavljanja i nakon skidanja rukavica. Instrumenti koji se koriste za ove bolesnike (toplomjeri, stetoskop, tlakomjer) ne smiju se koristiti za druge bolesnike na odjelu, a kod kohortiranih bolesnika obavezno je temeljito pranje instrumenata i dezinfekcija nekim od preparata sa sporocidnim djelovanjem. Prljavo rublje stavlja u vreću unutar prostora za izolaciju, i na nju staviti oznaku "Izolacija". Prije izlaska iz sobe za izolaciju zaštitna oprema se skida obrnutim redoslijedom i to prvo rukavice pa PVC pregača. Sve upotrijebljene dijelove zaštitne opreme odložiti u crvenu vreću za infektivni otpad koja se, također, treba nalaziti unutar sobe. Oprati ruke vodom i sapunom radi rezistencije spora na alkoholne preparate. Bolesnikova neposredna okolina (krevet, ormarić, površine u kupaonici, kvake, prekidači za svjetlo i dr.) i druga kontaminirana područja moraju se čistiti i dezinficirati najmanje dva puta dnevno. Koristiti klorne preparate (npr. Izosan G 0,1%) i nakon prebrisavanja dezinficijensom, površine ostaviti da se osuše (2). Uloga sestre prvostupnice u edukaciji zdravstvenog i nezdravstvenog osoblja je prvenstveno o primjeni mjera higijene ruku, kontaktnoj izolaciji, dekontaminaciji okoline, predmeta i opreme. Potrebno je educirati i bolesnike, kao i njihove posjete (koje bi trebalo ograničiti) o primjeni mjera higijene ruku, kao i o ponašanju u slučaju pojave simptoma nakon otpusta iz bolnice. Ukoliko bolesnik ide na pretrage na neki drugi odjel, potrebno je obavijestiti tu službu o postojanju infekcije *C. difficile*. Također, ukoliko se bolesnik premješta na neki drugi odjel ili drugu ustanovu, u medicinskoj dokumentaciji mora biti naglašeno postojanje infekcije *C. difficile*. Nakon otpusta bolesnika posteljno rublje, deku, jastuk poslati u praonicu rublja a PVC navlaku baciti u infektivni otpad (2,6,8).

U slučaju povećanja broja oboljelih od CDI, dužnost je i obaveza obavijestiti tim za nadzor bolničkih infekcija (8) koji vodi evidenciju i na posebnim obrascima prijavljuje broj oboljelih, te

pojavu intrahospitalnih infekcija. Njihovim radom se otkrivaju propusti i ukazuje na postupke za prevenciju bolničkih epidemija.

2. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog rada su:

1. Utvrditi dobnu i spolnu raspodjelu bolesnika liječenih zbog antimikrobicima uzrokovanog kolitisa u OB Virovitica u razdoblju od 2010.–2016.godine.
2. Utvrditi utječu li prethodne hospitalizacije na učestalost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa.
3. Utvrditi utjecaj komorbiditeta na češću pojavnost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa i koje su to najčešće bolesti.
4. Utvrditi učestalost recidiva antimikrobicima uzrokovanog kolitisa.
5. Utvrditi nakon kojih se antimikrobika najčešće pojavljuje antimikrobicima uzrokovan kolitis.
6. Utvrditi koji su postupci u OB Virovitica korišteni u liječenju antimikrobicima uzrokovanog kolitisa.

Postavili smo hipoteze:

1. Na učestalost pojavnosti antimikrobicima uzrokovanog kolitisa utječu spol i dob.
2. Na učestalost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa ne utječu prethodne hospitalizacije.
3. Komorbiditeti ne utječu na pojavnost antimikrobicima uzrokovani kolitis.
4. Kod recidiva učestalost postantimikrobnog kolitisa češće se javljala nakon upotrebe penicilina+inhibitora β laktamaze.
5. Učestalost postantimikrobnog kolitisa je češća kod upotrebe lijekova iz skupine cefalosporina (I-IV generacije).

3. ISPITANICI I METODE

Podaci o uzorcima i rezultatima testiranja prikupljeni su iz povijesti bolesti ispitanika liječenih u Općoj bolnici Virovitica, kao i iz elektronske baze podataka Mikrobiološkog laboratorija ZZJZ „Sveti Rok“ VPŽ.

3.1. Ispitanici

Ispitivanje je obuhvatilo 54 bolesnika liječenih zbog antimikrobicima uzrokovanog kolitisa u Općoj bolnici Virovitica na više odjela bolnice, u periodu od listopada 2010.godine do prosinca 2016.godine. Kriterij uključenja je postavljena i dokazana dijagnoza antimikrobicima uzrokovanog kolitisa uzrokovanog s *C.difficile*. Analizirani su nalazi uzoraka stolica koje su bile uzete bolesnicima tijekom hospitalizacije. U navedenom periodu bilo je ispitano ukupno 460 uzoraka.

3.2. Metode ispitivanja

Prikupljeni su podaci iz povijesti bolesti hospitaliziranih bolesnika liječenih u OB Virovitica kojima je izoliran A-toksin i B-toksin *C. difficile*. Dokazivanje toksina rađeno je EIA metodom u mikrobiološkom laboratoriju ZZJZ „Sveti Rok“ VPŽ. Prikupljeni su sljedeći podaci: spol, dob, stopa smrtnosti, komorbiditeti, prethodne hospitalizacije, nakon kojih se antimikrobika pojavljuju tegobe, trajanje tegoba, terapija antimikrobicima uzrokovanog kolitisa i učestalost recidiva. Za statističku analizu prikupljenih podataka korišten je *Office Excel* program. Razlike kategorijskih varijabli testirane su hi kvadrat (χ^2) testom. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$.

4. REZULTATI

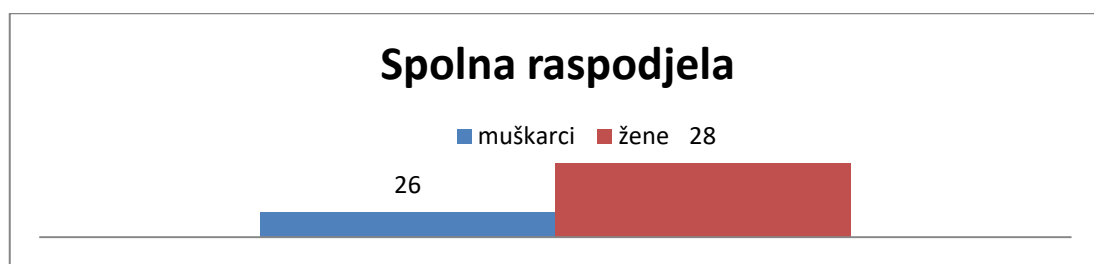
U periodu od listopada 2010. godine do prosinca 2016. godine ukupno je testirana stolica 460 bolesnika hospitalizirana u OB Virovitica zbog sumnje na antimikrobicima uzrokovan kolitis, od kojih je kod 54 bolesnika potvrđena prisutnost A i B toksina *C. difficile*. U navedenom periodu, od ukupnog broja pozitivnih 6 uzoraka uzeto je od bolesnika s recidivom. 27 bolesnika je bilo prethodno hospitalizirano u periodu do 90 dana, a 27 ih je hospitalizirano ili prvi put, ili nakon perioda dužeg od 90 dana od prethodne hospitalizacije (tablica 4.1).

Tablica 4.1. Ispitani uzorci u OB Virovitica u periodu od 2010. – 2016. god., ukupan broj, broj pozitivnih uzoraka po spolu i pojavnost recidiva po godinama

GODINA	M. POZ.	Ž. POZ.	NEGATIVNI	POZITIVNI UZORCI	UKUPNO TESTIRANO:	RECIDIV	PRETHODNE HOSPITALIZACIJE
2010	1	0	7	1	8	0	27
2011	6	5	31	11	42	1	27
2012	2	0	57	2	59	0	
2013	5	6	56	11	67	1	
2014	4	10	88	14	102	2	
2015	6	4	86	10	96	1	
2016	2	3	81	5	86	1	
UKUPNO:	26	28	406	54	460	6	54
UKUPNO %	48%	52%	88%	12%	100%	11%	100%

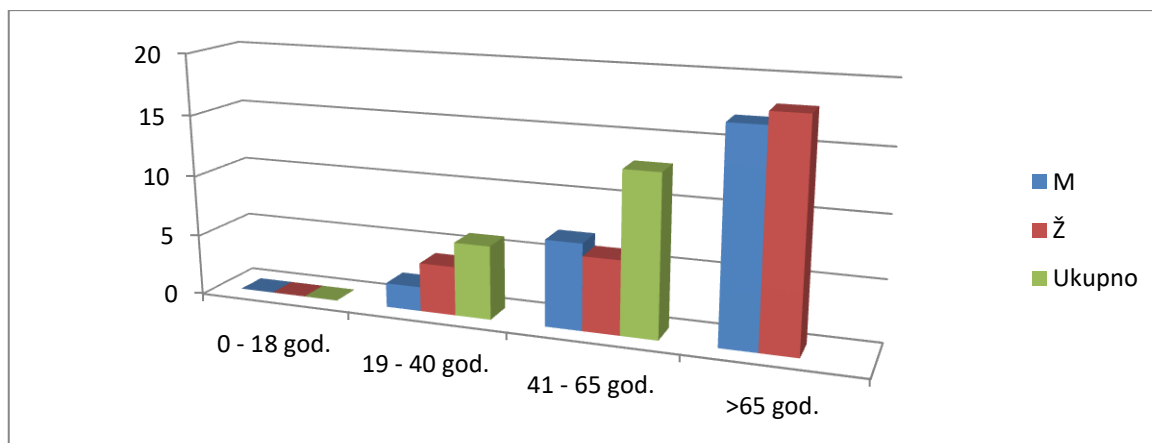
4.1. Demografske karakteristike bolesnika

Ukupan broj liječenih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa iznosio je 54, od toga su 28 (52%) bile žene, a 26 (48%) muškarci (slika 4.1.1).



Slika 4.1.1. Spolna raspodjela liječenih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa u OB Virovitica u periodu od 2010. – 2016. god.

Usporedbom proporcija pozitivnih bolesnika gledano po dobnim skupinama, u dobi od 0-18 god. nije bilo oboljelih, u skupini od 19-40 god.: 6 bolesnika, u skupini od 41-64 god.: 13 bolesnika a u dobi preko 65 god.: 35 oboljelih. Iz prikazane slike 4.1.2. jasno se vidi direktna povezanost viših dobnih skupina s većom učestalošću antimikrobicima uzrokovanog kolitisa.



Slika 4.1.2. Broj liječenih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa prema spolu i dobi u OB Virovitica u periodu od 2010. – 2016. god.

Aritmetička sredina dobi svih bolesnika iznosi 67,5 godina a medijan 73 godine.

Zbog visoke učestalosti infekcije u starijoj životnoj dobi (> 65 god.) podijelili smo tu dobnu skupinu i dobili sljedeće rezultate: u skupini od 66-74 god. (mlađe starije osobe) 11 (31,43%), u skupini od 75-84 god. (starije osobe) 22 (62,86%) a u skupini starijoj od 85 god.(stare osobe) 2 (6,06%) bolesnika (tablica 4.1.1.).

Tablica 4.1.1. Dobna raspodjela bolesnika starijih od 65 godina, liječenih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa u OB Virovitica u razdoblju od 2010. – 2016. god.

DOBNA RASPODJELA >65 god.	Ukupno %	M	Ž	M %	Ž %	
66-74 god.	11	31,43%	7	4	39%	23%
75-84 god.	22	62,86%	11	11	61%	65%
>85 god.	2	6,06%	0	2	0	12%
Ukupno:	35	100%	18	17	100%	100%

Testirali smo nultu hipotezu utječu li ili ne, spol i dob na pojavnost antimikrobicima uzrokovani kolitis i ima li statistički značajne razlike za muškarce i žene prema dobnoj raspodjeli. Nivo značajnosti je $\alpha < 0,05$ (tablica 4.1.2.).

Tablica 4.1.2. Izračun statističke značajnosti prema spolu i dobnoj skupini.

SPOL I DOB	M 0-64	Ž 0-64	M >65	Ž >65
empirijski rezultat	9	10	17	18
teorijski rezultat	9,148	9,852	16,852	18,148
devijacija	-0,14815	0,14815	0,14815	-0,14815
kvadrirana devijacija	0,022	0,022	0,022	0,022
hi kvadrat	0,002	0,002	0,001	0,001

Postavljene su teze:

Teza 1: postoji značajna statistička razlika; **Teza 2:** ne postoji značajna statistička razlika

vjerojatnost α	0,05
stupanj slobode	1

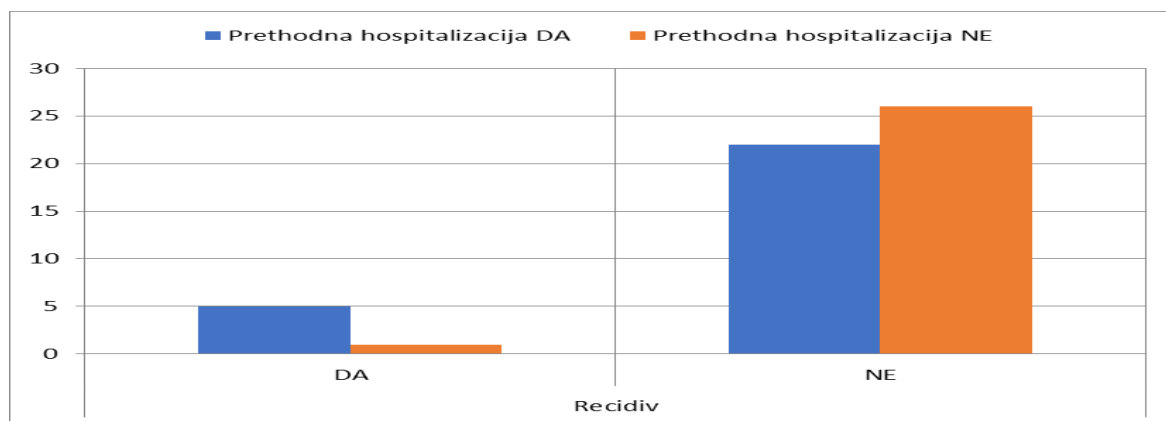
Tablice 4.1.3. Rezultati testa statističke razlike spola u odnosu na dobne skupine i provjera značajnosti pomoću EXCEL formule

	Rezultat	Provjera pomoću EXCEL formule	
hi kvadrat	0,007	hi (značajnost)	0,9998
Kritična vrijednost	3,84		
Zaključak	Teza 2	Zaključak	Teza 2

Statističkom analizom utvrđeno je da spol po dobnim skupinama ne utječe na pojavnost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa, nivoi značajnosti vrijednosti hi-kvadrat testa su manji od 0,05 za sve dobne skupine, tako da na nivou značajnosti od 5% **odbacujemo** nultu hipotezu za sve dobne skupine (**0,007 < 0,05**) (tablice 4.1.3.).

4. 2. Prethodna hospitalizacija kao faktor rizika

Od ukupno 54 bolesnika, njih 27 (50%) je prethodno bilo hospitalizirano (do 90 dana prije pojave simptoma) na nekim drugim odjelima. Od 6 bolesnika sa recidivom bolesti, 5 je bilo prethodno hospitalizirano (slika 4.2.1.).



Slika 4.2.1. Raspodjela prethodne hospitalizacije liječenih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa, uključujući i recidive, u periodu od 2010. – 2016. god.

Nulta hipoteza je bila da prethodne hospitalizacije ne utječu na učestalost pojavnosti antimikrobicima uzrokovanog kolitisa, a nivo značajnosti < 0,05 (5%).

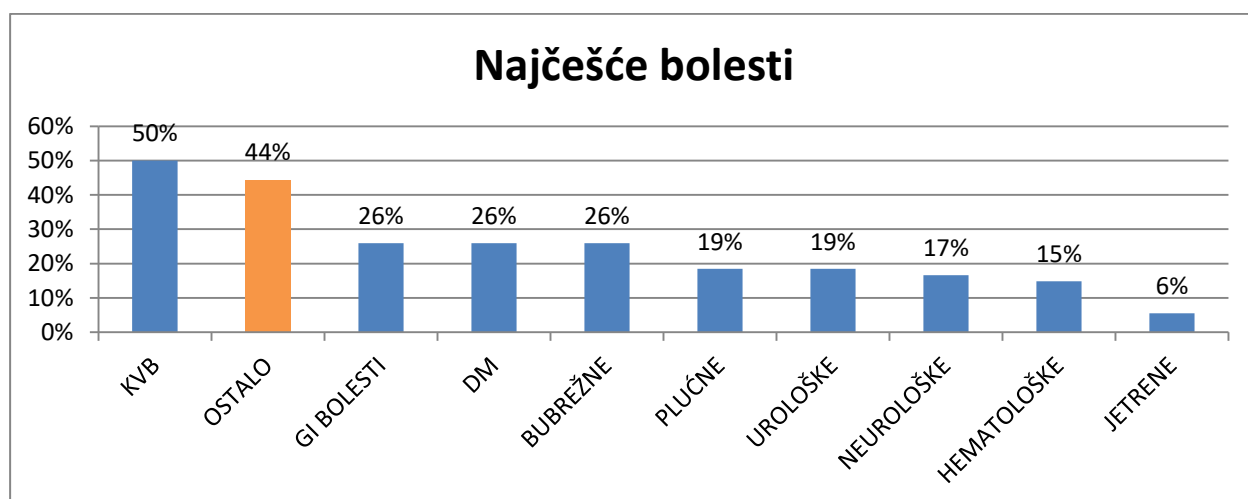
Tablica 4.2.1. Utjecaj prethodnih hospitalizacija na učestalost pojavnosti antimikrobicima uzrokovanog kolitisa u OB Virovitica uključujući i recidive u periodu od 2010. – 2016. god.

		Recidiv		očekivane vrijednosti	hi-kvadrat test p-vrijednost	Fisherov egzaktni test p-vrijednost
		DA	NE			
Prethodna hospitalizacija	DA	5	22	2,75	0,065	0,084
	NE	1	26	3,25		

Statističkom obradom podataka prikazanom u tablici 4.2.1. dolazimo do zaključka da prethodne hospitalizacije utječu na učestalost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa, te na nivou značajnosti od 5% **ne odbacujemo** nultu hipotezu (**0,065 > 0,05**).

4.3. Komorbiditeti

U istraživanju smo obradili i bolesti drugih organskih sustava kod liječenih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa, te smo došli do zaključka da su najučestalije kardiovaskularne bolesti (50%), podjednak postotak je za gastrointestinalne bolesti, dijabetes mellitus i bubrežne bolesti (26%), plućne i urološke bolesti su podjednako zastupljene (19%), zatim neurološke (17%) i hematološke (12%), a najmanji postotak je kod jetrenih bolesti (6%). U ostale bolesti su uvedene psihijatrijske, autoimune, maligne bolesti i dr. (44%) (slika 4.3.1.).



Slika 4.3.1. Bolesti drugih organskih sustava kod liječenih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa u OB Virovitica u periodu od 2010. – 2016. god.

Nulta hipoteza je da komorbiditeti ne utječu na pojavnost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa, kao i na pojavu recidiva. Statističkom analizom (hi-kvadrat testom i Fisherovim testom prikazanom u tablicama 4.3.1. i 4.3.2. gdje je zadana vrijednost 0,05) utvrdili smo značajnost

utjecaja komorbiditeta kod liječenih bolesnika od antimikotocima uzrokovanog kolitisa, te na nivou značajnosti od 5% **ne odbacujemo** nultu hipotezu.

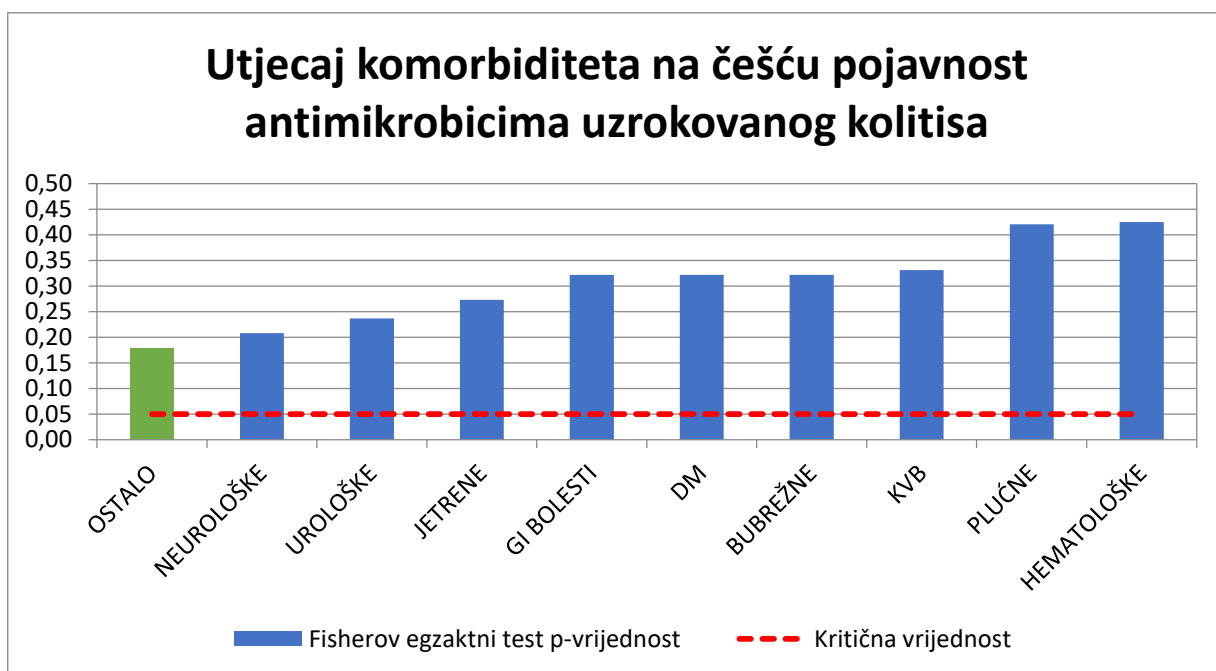
Tablica 4.3.1. Značajnost utjecaja komorbiditeta na pojavnost kod bolesnika liječenih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa u OB Virovitica u periodu od 2010. – 2016. god.

		Recidiv		očekivane vrijednosti	hi-kvadrat test p-vrijednost	Fisherov egzaktni test p-vrijednost
		DA	NE			
KVB	DA	3	24	3	1,000	0,331
	NE	3	24	3		
GI BOLESTI	DA	2	12	1,5	0,637	0,322
	NE	4	36	4,5		
DM	DA	2	12	1,5	0,637	0,322
	NE	4	36	4,5		
PLUĆNE	DA	1	9	1,125	0,896	0,420
	NE	5	39	4,875		
BUBREŽNE	DA	2	12	1,5	0,637	0,322
	NE	4	36	4,5		
JETRENE	DA	1	2	0,25	0,125	0,273
	NE	5	46	5,75		
UROLOŠKE	DA	2	8	1	0,273	0,237
	NE	4	40	5		
HEMATOLOŠKE	DA	1	7	0,875	0,885	0,425
	NE	5	41	5,125		
NEUROLOŠKE	DA	2	7	0,875	0,193	0,208
	NE	4	41	5,125		
OSTALO	DA	4	20	2,5	0,214	0,179
	NE	2	28	3,5		

Tablica 4.3.2. Fisherov egzaktni test, nivo značajnosti vrijednosti za izračun utjecaja komorbiditeta na češću pojavnost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa kod liječenih u OB Virovitica u periodu od 2010. – 2016. god.

Bolest	Fisherov egzaktni test p-vrijednost
OSTALO	0,179
NEUROLOŠKE	0,208
UROLOŠKE	0,237
JETRENE	0,273
GI BOLESTI	0,322
DM	0,322
BUBREŽNE	0,322
KVB	0,331
PLUĆNE	0,420
HEMATOLOŠKE	0,425

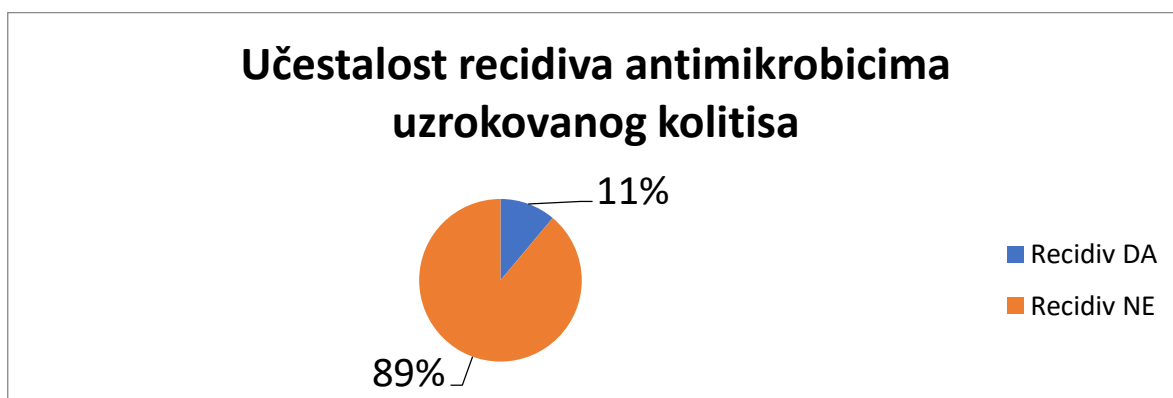
Iz slike 4.3.2. vidljivo je da niti jedna vrijednost nije manja od kritične vrijednosti 0,05 da bi se mogla odbaciti nulta hipoteza.



Slika 4.3.2. Utjecaj komorbiditeta na češću pojavnost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa izračunat Fisherovim egzaktnim testom gdje je kritična vrijednost postavljena na 0,05

4.4. Recidivi

U razdoblju od listopada 2010. do prosinca 2016. god. od ukupno 54 bolesnika liječenih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa, njih 6 je imalo recidiv (11%). Svake godine bio je po jedan slučaj recidiva, osim 2014. god. kada su zabilježena dva slučaja. S obzirom na mali broj uzoraka, nismo radili statističku analizu, što ne isključuje kliničku značajnost (slika 4.4.1.).



Slika 4.4.1. Učestalost recidiva antimikrobicima uzrokovanog kolitisa u OB Virovitica u periodu od 2010. – 2016. God.

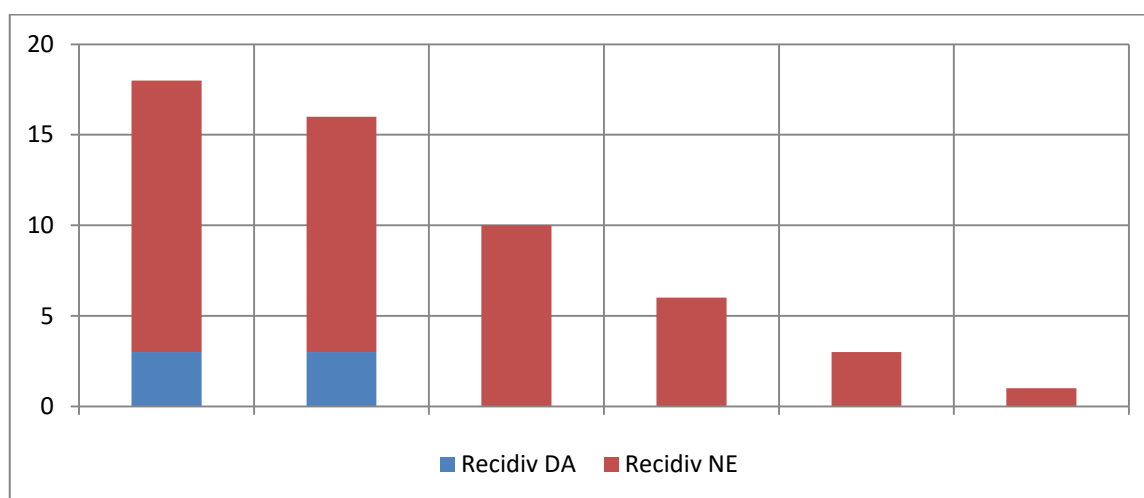
4.5. Antimikrobnici povezani s pojavom postantimikrobnog kolitisa

Kroz promatrani petogodišnji period analizom razdiobe ukupnog broja korištenih antibiotika ustanovljeno je da su bolesnici koji su uzimali lijek iz skupine cefalosporina (I-IV generacije (33%) češće razvijali postantimikrobni kolitis nego iz drugih skupina antibiotika. Nakon cefalosporina bili su lijekovi iz skupine penicilina+inhibitora β laktamaze (30%), linkozamida (19%), fluorokinolona (11%), aminoglikozida (6%) i karbapenema (2%) (tablica 4.5.1.).

Tablica 4.5.1. Antibiotici i antimikrobnici povezani s pojavom postantimikrobnog kolitisa u bolesnika liječenih u OB Virovitica u periodu od 2010. – 2016. god.

		Recidiv		UKUPNO	UKUPNO %
		DA	NE		
ANTIBIOTICI - UZROČNICI POSTANTIBIOTSK OG KOLITISA	CEFALOSPORINI (I-IV GENERACIJA)	3	15	18	33%
	PENICILINI + INHIBITORI β LAKTAMAZE	3	13	16	30%
	LINKOZAMIDI	0	10	10	19%
	FLUOROKINOLONI	0	6	6	11%
	AMINOGLIKOZIDI	0	3	3	6%
	KARBAPENEMI	0	1	1	2%
		6	48	54	100%

Bolesnici koji su uzimali lijek iz skupine cefalosporina su 1,7 puta češće razvijali postantimikrobni kolitis u odnosu na linkozamide, a 3 puta češće u odnosu na fluorokinolone. Oni bolesnici koji su uzimali antibiotike iz skupine penicilina (18,8%) češće su razvijali recidive postantimikrobnog kolitisa, a iz skupine cefalosporina (16,7%). Za druge antimikrobike nemamo podataka pojave recidiva (slika 4.5.1.).



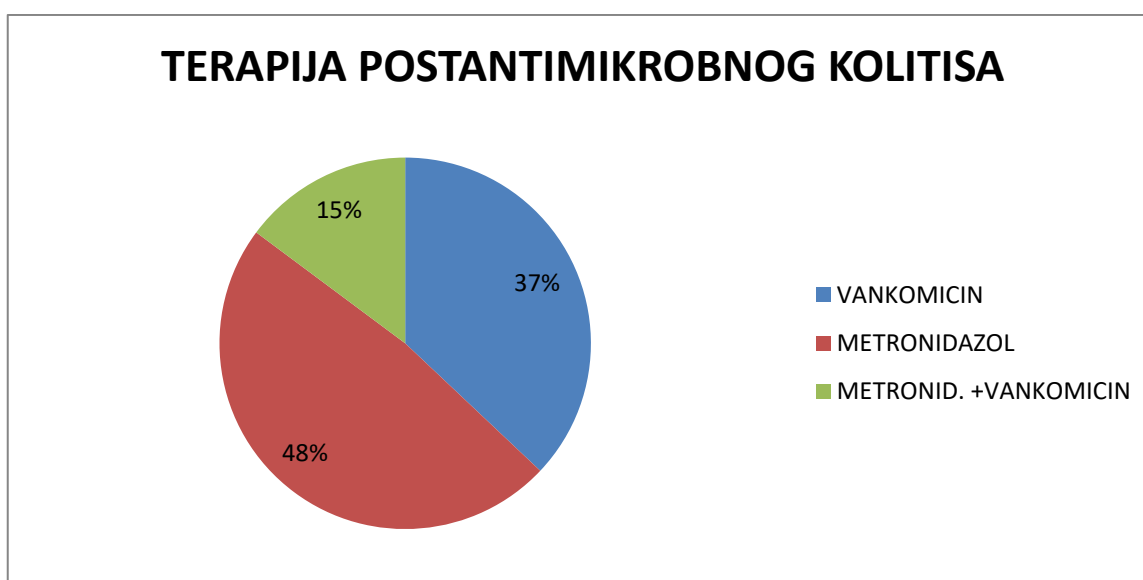
Slika 4.5.1. Antimikrobnici povezani s pojavom recidiva postantimikrobnog kolitisa u bolesnika liječenih u OB Virovitica u periodu od 2010.-2016. god.

4.6. Terapija

U OB Virovitica u navedenom periodu najveći broj oboljelih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa liječen je *metronidazolom* (48%), zatim *vankomicinom* per os (37%), a kombinacijom *vankomicin* + *metronidazol* liječeni su bolesnici s recidivom i drugim komorbiditetima (uglavnom su to bile maligne bolesti) (15%). (tablica 4.6.1., slika 4.6.1.).

Tablica 4.6.1. Terapija za liječenje antimikrobicima uzrokovanog kolitisa kod svih bolesnika u OB Virovitica u periodu od 2010. – 2016. god.

TERAPIJA POSTANTIMIKROBNOG KOLITISA		%
VANKOMICIN	20	37%
METRONIDAZOL	26	48%
METRONID. +VANKOMICIN	8	15%



Slika 4.6.1. Terapija postantimikrobnog kolitisa u OB Virovitica u periodu od 2010. -2016. god.

Metronidazol je korišten 1,3 puta češće od *vankomicina* per os, i 3,2 puta češće od kombinacije *vankomicina* i *metronidazola*. *Vankomicin* per os je korišten 4,5 puta češće od kombinacije *vankomicina* i *metronidazola*.

Svi bolesnici su uz terapiju liječeni i simptomatski.

4.7. Smrtnost

Od ukupnog broja oboljelih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa (54), 41 bolesnik je izliječen (75,9%), dok je 13 bolesnika (24,1%) umrlo: 8 muškaraca (61,5%) i 5 žena (38,5%). Od ukupnog broja recidiva postantimikrobnog kolitisa (6 bolesnika) bio je jedan (16,7%) sa smrtnim ishodom, što ukazuje da je, od ukupnog broja umrlih, njih 7,7% bilo povezano s recidivom.

5. RASPRAVA

U našem istraživanju prikupljeni su podaci iz elektronske baze podataka mikrobiološkog laboratorija ZZJZ „Sveti Rok“ VPŽ i arhiva OB Virovitica u periodu od listopada 2010. do prosinca 2016.godine u kojem smo prikupili podatke o 54 bolesnika kod kojih je dokazana infekcija s *C. difficile* koji je bio uzročnik postantimikrobnog kolitisa. Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 460 ispitanika kod kojih je postojala sumnja na infekciju s *C. difficile*. Dijagnostička metoda kojom se dokazivala prisutnost toksina A i B u uzorku stolice je EIA test. Prikupili smo sljedeće podatke: spol i dob bolesnika, prethodne hospitalizacije kao faktor rizika, komorbiditete, recidive, antimikrobike povezane s pojavom postantimikrobnog kolitisa, terapiju za liječenje antimikrobicima uzrokovanog kolitisa i smrtnost.

Od 54 pozitivna bolesnika liječenih u OB Virovitica u gore navedenom periodu, 28 (52%) su bile žene a 26 (48%) muškarci, po čemu se može zaključiti da žene češće obolijevaju od postantimikrobnog kolitisa uzrokovanog *C. difficile*. To se podudara s drugim studijama koje pokazuju učestalost oboljenja žena od 50-62% (19,27,28,29). Medijan životne dobi svih naših ispitanika je 73 godine, a jednake podatke smo pronašli i u literaturi drugih istraživanja (13,19). Napravili smo raspodjelu po dobnim kategorijama. U kategoriji 0-18 god. nismo imali niti jedan pozitivan uzorak stolice na infekciju *C. Difficile*. Suprotno, istraživanja iz Sjeverne Amerike pokazuju da je incidencija postantimikrobnog kolitisa u dječjoj populaciji u porastu: bilježi se preko 50% i više oboljelih i to nezvezano za antimikrobnu terapiju, očito kao posljedica novog virulentnog soja (9). U kategoriji od 19-40 god. imali smo 6 pozitivnih bolesnika, u kategoriji od 41-64 god. 13 pozitivnih, a iznad 65 god. 35 pozitivnih na infekciju uzrokovanu *C. difficile*. Ukupno, po dobnim skupinama oboljelih mlađih od 65 god. imamo 35,18%, a u skupini starijoj od 65 god. 64,82%. Kad smo ispitivali ima li statistički značajne razlike između spola oboljelih prema dobnim skupinama, statističkom smo analizom ustanovili da u našoj studiji nema značajne razlike u odnosu na druga istraživanja, gdje se postotak oboljelih u dobnoj skupini starijoj od 65 godina kreće od 63-83% (4,27,28). U dobnim skupinama vidimo najveći broj oboljelih u skupini starijoj od 65 god. i to u skupini mlađih starijih osoba (66-74 god.) 11 oboljelih (31,43%), zatim u skupini starijih osoba (75-84 god.) 22 oboljela (62,86%) i u skupini starih osoba > 85 god. 2 oboljela (6,06%). Starija životna dob je jedan od faktora rizika za obolijevanje od postantimikrobnog kolitisa, a razlozi tome su češća i dulja upotreba antibiotika-antimikrobika u toj dobi, učestalije hospitalizacije i pridruženi komorbiditeti, koji smanjuju otpornost organizma kao i ukupni pad imuniteta kod starijih od 65 godina. Prethodne hospitalizacije su značajan rizični faktor u učestalosti pojavnosti antimikrobicima uzrokovanog kolitisa. Statističkom

obradom podataka došli smo do zaključka da prethodne hospitalizacije utječu na pojavnost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa i na nivou značajnosti od 0,05 (5%) ne odbacujemo nultu hipotezu ($0,065 > 0,05$). Od 54 bolesnika, njih 27 (50%) je prethodno bilo hospitalizirano unazad 90 dana na nekom od odjela OB Virovitica, a od 6 bolesnika s recidivom postantimikrobnog kolitisa čak njih 5 je prethodno bilo hospitalizirano. To ukazuje da je doista povećan rizik obolijevanja od postantimikrobnog kolitisa zbog boravka u bolničkom ambijentu. To je sukladno s drugim istraživanjima. Tako se npr. u jednom radu navodi da je 71% oboljelih bilo prethodno hospitalizirano unatrag 30 dana (4). Od ukupnog broja prethodno hospitaliziranih u našem istraživanju bilo je muškaraca 15 (55,56%) a žena 12 (44,44%).

Kao visoki faktor rizika veliku ulogu imaju postojeći komorbiditeti. U istraživanju smo obradili najčešće bolesti drugih organskih sustava kod liječenih od postantimikrobnog kolitisa te smo došli do rezultata da je najveća pojavnost u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (50%), zatim u onih s gastrointestinalnim ili bubrežnim bolestima (26%). U istom postotku ih nalazimo i kod oboljelih od šećerne bolesti (26%), zatim plućnih ili uroloških bolesti (19%), neuroloških (17%), hematoloških (15%), a najmanji postotak je kod jetrenih bolesti (6%). U ostale bolesti (44%) uvedene su ginekološke, psihijatrijske, maligne bolesti, bolesnici sa transplantiranim organima i drugo. Statističkom analizom utvrdili smo značajnost utjecaja komorbiditeta na pojavnost i liječenje postantimikrobnog kolitisa (sve vrijednosti prelaze zadanu vrijednost 0,05). U drugim svjetskim studijama postotci se kreću 30% za kardiovaskularne bolesti, 2% za gastrointestinalne, 18% za plućne bolesti, 10% za šećernu bolest i 3% za hepatobilijarne (4,28). Usporedbom s dobivenim podacima, kod nas je puno veći postotak pojavnosti postantimikrobnog kolitisa u bolesnika sa svim navedenim komorbiditetima. U slučaju navedenih recidiva najčešće su bile bolesti kardiovaskularnog i gastrointestinalnog sustava.

Pojavnost recidiva postantimikrobnog kolitisa u našem istraživanju je zabilježena kod 6 bolesnika (11%) u periodu od listopada 2010. god. do prosinca 2016. god., svake godine po jedan slučaj, osim 2014. god. kada su zabilježena dva slučaja. S obzirom na mali broj uzoraka, nismo radili statističku analizu što ne isključuje statističku značajnost. Rezultati iz drugih studija pokazuju da od 7-24% bolesnika ima jedan do više recidiva (27,28,29).

U našem istraživanju ispitali smo najčešće korišteni antibiotik – antimikrobik koji je uzrokovao postantimikrobni kolitis. Od ukupno 54 bolesnika, njih 18 (33%) koristilo je lijek iz skupine cefalosporina (I-IV generacije), zatim 16 (30%) iz skupine penicilina+inhibitora β laktamaze, 10 (19%) iz skupine linkozamida, 6 (11%) iz skupine fluorokinolona, 3 (6%) iz skupine amnioglikozida i 1 (2%) iz skupine karbapenema. Vidljivo je da su bolesnici koji su koristili lijekove iz skupine cefalosporina (I-IV generacije) najčešće obolijevali od

postantimikrobnog kolitisa u odnosu na one bolesnike koji su dobivali lijekove iz drugih skupina: 1,7 puta češće u odnosu na one koji su koristili lijekove iz skupine linkozamida i 3 puta češće u odnosu na one koji su dobivali fluorokinolone. Recidive su češće imali bolesnici koji su uzimali lijek iz skupine penicilina+inhibitora β laktamaze (18,8%) i iz skupine cefalosporina (16,7%). Recidiv postantimikrobnog kolitisa javljao se u prosjeku nakon 27,7 dana nakon prvog završenog liječenja. Za druge antimikrobike nemamo podataka o pojavi recidiva. U usporedbi s drugim studijama koje pokazuju učestalost postantimikrobnog kolitisa nakon upotrebe cefalosporina između 25% i 29% neznatno je veći broj kod našeg ispitivanja. Kod upotrebe penicilina+inhibitora β laktamaze postantibiotski kolitis se javljao u 26% do 38% slučajeva, što je slično našim rezultatima, a nakon fluorokinolona 29% slučajeva, što je znatno manje nego u našem istraživanju – možda zbog rjeđeg ordiniranja ovog antimikrobika kod nas (4,10,27,28).

U terapiji antimikrobicima uzrokovanog kolitisa uzrokovanog *C. difficile* kao prvi lijek izbora preporučuje se *metronidazol*, dok se teži oblici i recidivi liječe *vankomicinom* per os, ili kombinacijom *vankomicin* + intravenozno *metronidazol*. Prema preporukama Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti, liječenje prvog recidiva bi trebalo provoditi istim antibiotikom kojim je liječena prva epizoda bolesti (4). Kod naših bolesnika oboljelih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa najčešće je liječenje bilo *metronidazolom* (48%), što se podudara s drugim studijama (50-85%), zatim *vankomicinom* per os (37%). Kombinacijom *vankomicin+metronidazol* liječeni su bolesnici s recidivom i ozbiljnim komorbiditetima (uglavnom su to bile maligne bolesti) (15%), a podaci u literaturi su približni našima (12%) (4,27,28,29). Uz navedenu terapiju svi bolesnici su liječeni i simptomatski, uz pravilan higijensko – dijetetski režim, peroralnu i parenteralnu rehidraciju i primjenu antipiretika te su bili izolirani.

Antimikrobicima uzrokovan kolitis zbog brojnih komplikacija, pogotovo kod starijih osoba koje imaju i pridružene komorbiditete, kao i u teškim, neliječenim slučajevima može završiti smrtno i to u 10% do 20%. Uzrok su značajne komplikacije kao što su hipovolemijski šok, toksični megakolon, sepsa, perforacije crijeva i druge (1). U našem istraživanju od 54 bolesnika oboljelih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa, 41 bolesnik je izliječen (75,9%) a 13 (24,1%) je imalo smrtni ishod (8 muškaraca (61,5%) i 5 žena (38,5%)). Od ukupno 6 bolesnika s recidivom, smrtni ishod je nastao kod jednog bolesnika (16,7%). To znači da od ukupnog broja umrlih na recidive otpada 7,7%. Jedna bolesnica je umrla zbog nastanka toksičnog megakolona s razvojem septičkog šoka, a u podlozi uz ostale komorbiditete imala je i Crohnovu bolest. Slično, kod jednog bolesnika je došlo do smrtnog ishoda radi komplikacija vezanih uz ulcerozni kolitis.

Svi bolesnici su imali pridružene multiple komorbiditete i bili su teško bolesni. Smrtnost u drugim studijama iznosi od 4% do 26%, ovisno o komorbiditetima i liječenju(4,27,28,29).

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog ispitivanja u OB Virovitica u periodu od listopada 2010. do prosinca 2016. god. može se zaključiti sljedeće:

1. Češća učestalost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa je direktno povezana s višom dobi bolesnika, a medijan životne dobi iznosi 73 godine. Žene nešto češće tj. 1,08 puta obolijevaju od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa – možda zbog dužeg života.
2. Prethodna hospitalizacija kao faktor rizika značajno utječe na pojavnost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa jer je 50% oboljelih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa bilo prethodno hospitalizirano: 15 muškaraca (44,44%) i 12 žena (55,56%). To evidentno ukazuje da je povećan rizik obolijevanja od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa u direktnoj vezi s boravkom u bolničkoj sredini.
3. Postojanje komorbiditeta značajno utječe na češću pojavnost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa. Najčešći komorbiditeti u naših bolesnika su bile kardiovaskularne bolesti (50%), gastrointestinalne, bubrežne i šećerna bolest (po 26%), plućne i urološke (po 19%), neurološke (17%), hematološke (15%) i jetrene (6%). Ostale bolesti su bile psihijatrijske, autoimune, maligne i druge (44%).
4. Recidivi antimikrobicima uzrokovanog kolitisa u navedenom periodu javili su se kod 6 bolesnika (11%), a najčešće su se javljali nakon upotrebe lijekova iz skupine penicilina+inhibitora β laktamaze (18,8%) i iz skupine cefalosporina (16,7%). Postantimikrobni kolitis pojavio se u prosjeku nakon 27,7 dana od uzimanja antibiotika – antimikrobika.
5. Postantimikrobicima uzrokovan kolitis češće se pojavljivao kod bolesnika koji su uzimali lijek iz skupine cefalosporina (I-IV generacije) (33%), zatim penicilina+inhibitora β laktamaze (30%), i linkozamida (19%). Cefalosporini su 1,7 puta češće uzrokovali postantimikrobni kolitis u odnosu na linkozamide, a 3 puta češće u odnosu na fluorokinolone.

Zaključak provedenog ispitivanja ukazuju nam da je povećan broj bolesnika s antimikrobnim kolitisom, unatoč postojećem znanju o etiologiji i prevenciji. Razlog tome je, vjerojatno, bolja dijagnostika oboljelih, češća primjena antimikrobika, pogotovo kod starije populacije koja češće obolijeva od infektivnih bolesti jer imaju maligne, reumatske, autoimune i druge bolesti, primaju citostatike i drugu imunosupresivnu terapiju, te su imunološki osjetljiviji, i stoga je izuzetno važna uloga liječnika i sestre prvostupnice u edukaciji, češćem prepoznavanju antimikrobnih kolitisa u populaciji koja im je sklona, te zaštiti te iste populacije kao i racionalnijoj upotrebi antimikrobika.

7. LITERATURA

1. Breitenfeld V, Beus A. Postantimikrobna dijareja i *Clostridium difficile*. U: Begovac J. i sur. Infektologija. Zagreb: Profil international; 2006 str. 291-3.
2. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H. i sur. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. Scientifica. 2014; 2014:916826.
3. Kalenić S. i sur. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013:str. 680.
4. Kuijper EJ, Coignard B. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in north America and Europe. Clinical Microbiology and Infectious disease 2006; 12: 2-18.
5. Perković D. Anaerobne sporogene bakterije. U: Mlinarić-Galinović G, Ramljak Šešo M. i sur. Specijalna medicinska mikrobiologija i parazitologija. Zagreb: Merkur A.B.D;2003:125-138.
6. Mahon CR, Manuselis G. Diagnostic Microbiology, editors. Philadelphia. Saunders. 1995; 572
7. Stabler RA, Dawson LF, Phua LT, Wren BW. Comparative analysis of BI/NAP1/027 hypervirulent strains reveals novel toxin B-encoding gene (tcdB) sequences. J Med Microbiol 2008; 57: 771–5.
8. Allen UD, Robinson JL. *Clostridium difficile* in paediatric populations. Paediatr Child Health. 2014; 19(1):43-54.
9. Beus A. Rekurirajuće infekcije uzrokovane *Clostridium difficile*: značenje i terapija. Infektološki glasnik. 2011. 31:3,155-61.
10. Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. Gut Liver. 2014; 8(1):1-6
11. Bagdasarian N, Rao K, Malani NP. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. Jama. 2015; 313(4):398-408.
12. Lübbert C, John E, von Müller L. *Clostridium difficile* infection: guideline-based diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111(43):723-31.
13. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL i sur. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2012; 107(1):89–95.
14. Barbut F, Richard A, Hamadi K. i sur. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Clin Microbiol 2000; 38: 2386–8.

15. Čivljak R, Bukovski S, Bambir I. i sur. Postmikrobni proljev i bolest povezana s *Clostridium difficile*: opservacijsko retrospektivno istraživanje u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu. *Infektološki glasnik*. 2014; 34:3,133-43.
16. Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities-a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2014; 18(3):223-32.
17. Zanella Terrier MC, Simonet ML, Bichard P, Frossard JL. Recurrent *Clostridium difficile* infection: the importance of intestinal microbiota. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23):7416-23.
18. Johnson S, Adelman A, Clabots CR. i sur. Recurrences of *Clostridium difficile* diarrhea not caused by the original infecting organism. *J Infect Dis* 1989; 159: 340–3.
19. Fekety R, Shah AB. Diagnosis and treatment of *C. difficile* colitis. *JAMA* 1993; 269: 71-5.
20. Peterson LR. Laboratory methods for the diagnosis of *C.difficile*-related gastrointestinal disease. *Lab. Managment*. 1989; 42-45.
21. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 1067–79.
22. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Inf Dis*.2002; 35(6):690-696.
23. Russell G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow IC. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics* 2010; 126: e239–42.
24. Borody TJ, Warren EF, Leis SM. i sur. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(6): 475– 83
25. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354–60.
26. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M. i sur. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012; 142(3):490–496.
27. Rodríguez-Pardo D, Almirante B, Bartolomé RM. i sur. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: results of a hospital – based study in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(5):1465-73.

28. Ahmetagic S, Salkic N, Ahmetagic A. i sur. Clostridium difficile infection in hospitalized patients at University Clinical Center Tuzla, Bosnia and Herzegovina: a 4 years experience. Mater Sociomed. 2013; 25(3):153-7.
29. Lyytikäinen O, Turunen H, Sund R. i sur. Hospitalizations and deaths associated with Clostridium difficile infection, Finland, 1996- 2004. Emerg Infect Dis. 2009; 15(5):761-5.

8. OZNAKE I KRATICE

C. difficile – *Clostridium difficile*

CDI – engl. *Clostridium difficile infection*; infekcije vezane uz *Clostridium difficile*

CT – engl. *Computed Tomography*; kompjuterizirana tomografija

ECDC – engl. *European Centre for Disease Prevention and Control*; europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti

EIA – engl. *Enzyme Immunoassay*; imunoenzimski test

IDSA – engl. *Infections Diseases Society of America*; američko udruženje za infektivne bolesti

PCR – engl. *Polymerase Chain Reaction*; lančana reakcija polimeraze

PMC – engl. *Pseudomembranous colitis*; pseudomembranozni kolitis

ZZJZ VPŽ – Zavod za javno zdravstvo „Sveti Rok“ Virovitičko – podravske županije

9. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Istražiti učestalost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa; ustanoviti značenje dobi, spola, komorbiditeta, prethodnih hospitalizacija kao i vrste antimikrobika na njegovu pojavnost te izračunati učestalost recidiva. Također smo ispitivali principe i način liječenja antimikrobicima uzrokovanog kolitisa u OB Virovitica u razdoblju od listopada 2010. godine do prosinca 2016. godine.

Ustroj istraživanja: Retrospektivno istraživanje.

Mjesto istraživanja: Opća bolnica Virovitica

Ispitanici i metode: Ispitivanje je obuhvatilo 54 bolesnika u OB Virovitica u navedenom periodu kod kojih je dokazana prisutnost toksina A i B *C. difficile* u stolici. Uzorci stolice testirani su EIA metodom u mikrobiološkom laboratoriju ZZJZ VPŽ. Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti ispitanika i elektronske baze podataka mikrobiološkog laboratorija ZZJZ VPŽ.

Rezultati: Najveći broj oboljelih od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa bio je u dobnoj skupini starijoj od 65 godina; medijan životne dobi oboljelih iznosi 73 godine. Žene su 1,08 puta češće hospitalizirane od muškaraca. Utvrdili smo statističkom obradom da spol po dobnim skupinama ne utječe na pojavnost antimikrobicima uzrokovanog kolitisa ($p = 0,07$). Polovica oboljelih bila je prethodno hospitalizirana (< 90 dana), a statističkom analizom dokazali smo da prethodne hospitalizacije utječu na povećan rizik od obolijevanja. Najčešći komorbiditet u OB Virovitica u periodu od 2010. – 2016.god. bile su kardiovaskularne bolesti (50%), potom gastrointestinalne, plućne i šećerna bolest u istom postotku (26%). Antimikrobicima uzrokovan kolitis češće su dobivali oni bolesnici koji su uzimali lijekove iz skupine cefalosporina (33%), a zatim iz skupine penicilina + inhibitora β laktamaze (30%). Recidivi postantimikrobnog kolitisa nastajali su u prosjeku 27,7 dana nakon završenog liječenja prve atake antimikrobicima uzrokovanog kolitisa. Recidivi (11%) su se češće javljali kod bolesnika koji su dobivali lijekove iz skupine penicilina + inhibitora β laktamaze (18,8%) od ukupnog broja recidiva. U terapiji svih oboljelih najviše je korišten *metronidazol* (48%), zatim *vankomicin* per os (37%). *Metronidazol* je davan 1,3 puta češće od *vankomicina* per os. Svi bolesnici su uz antimikrobnu terapiju liječeni i simptomatski te su, uglavnom, bili izolirani. Od ukupnog broja liječenih bolesnika od antimikrobicima uzrokovanog kolitisa 24,1% je umrlo, od toga 7,7% onih s recidivima.

Zaključak: Unatoč postojećem znanju o etiologiji i prevenciji antimikrobicima uzrokovanog kolitisa broj oboljelih je i dalje značajan. Razlog tome je prvenstveno nepotrebno ordiniranje antimikrobika pogotovo kod starije populacije koja i inače češće obolijeva zbog prisutnih

komorbiditeta te općenitog opadanja imuniteta s višom dobi. Višem broju oboljelih od postantimikrobnog kolitisa donosi i bolje prepoznavanja same bolesti. U svjetlu navedenog izuzetno je važna uloga liječnika i sestara prvostupnica u edukaciji, prepoznavanju antimikrobnih kolitisa pogotovo u populaciji koja mu je sklona,³⁰ kao i odgovarajućoj zaštiti te iste populacije.

Ključne riječi: *Clostridium difficile*, postantimikrobni kolitis, antibiotik, antimikrobik, hospitalizirani bolesnici.

10. SUMMARY

Objective: Determining frequency of antimicrobial associated colitis; determining influence of age, sex, comorbidity, previous hospitalizations and type of antimicrobial on its incidence. We also examined principles and ways of treating antimicrobial associated colitis in OB Virovitica during the period from October 2010 to December 2016.

Research type: Retrospective research.

Place of research: General hospital Virovitica

Respondents and methods: The research involved 54 OB Virovitica's patients in the listed period who had proven presence of toxins A and B *C. difficile* in stool. Stool samples were tested using EIA method in microbiological laboratory of ZZJZ VPŽ. Data was gathered from patients' history of illness and electronic data base of microbiological laboratory of ZZJZ VPŽ.

Results: The main part of patients who had antibiotic associated colitis were older than 65 years; median of age is 73 years old. Women were 1.08 more likely to be hospitalized than men. Using the statistical data analysis, we determined that sex throughout the age doesn't influence the incidence of antibiotic associated colitis ($p=0.07$). Half of the patients were previously hospitalized (<90 days), and using the statistical data analysis, we determined that previous hospitalizations influenced the risk of illness. The most common comorbidity in OB Virovitica during the period from 2010-2016 were cardiovascular diseases (50%), followed by gastrointestinal, lung disease and diabetes in the same percentage (26%). Patients who have fallen ill from antibiotic associated colitis have mainly taken cephalosporines (33%), followed by penicillin group + β -lactamase inhibitors (30%). Antibiotic associated colitis relapses occurred 27.7 days after treatment of the first occurrence of antibiotic associated colitis. Relapses (11%) occurred more frequently in the patients who were treated with penicillin group + β -lactamase inhibitors (18.8% out of total number of relapses). The most occurring drug in the therapy of patients was *metronidazole* (48%), followed by *vancomycin per os* (37%). *Metronidasole* was administered 1.3 times more often than *vancomycin per os*. All patients have taken symptomatic treatment together with antibiotics and were mainly isolated. 24.1% patients died from antibiotic associated colitis, out of which 7.7% had relapses.

Conclusion: Despite the existing knowledge of etiology and prevention of antibiotic associated colitis, the number of ill is still significant. The main reason for that is unjustified administration of antibiotics, especially in older patients who are prone to illness due to existent comorbidities

and a general drop in immunity. Recognition of the named disease also contributes to the higher number of patients. Considering everything, the role of doctors and nurses is highly important in education, recognition and prevention of antibiotic associated colitis, especially in the population prone to antibiotic associated colitis.

Key words: *Clostridium difficile*, antibiotic associated colitis, antibiotic, antimicrobial, hospitalized patients.

OPĆA BOLNICA VIROVITICA

VIROVITICA, LJUDEVITA GAJA 21

Urbroj: 2189-43-01-6986/2 NM

Virovitica, 15. rujna 2017. godine

Na temelju odredbe članka 68. Zakona o zdravstvenoj zaštiti («Narodne novine» br. 150/08., 71/10., 139/10., 22/11., 84/11., 154/11., 12/12., 35/12., 70/12., 82/13., 159/13., 22/14., 154/14. i 70/16.) i odredbe članka 3. Poslovnika o radu, Etičko povjerenstvo Opće bolnice Virovitica na petoj sjednici održanoj dana 15. rujna 2017. godine, donijelo je

ODLUKU

I

Daje se suglasnost zdravstvenoj radnici Ružici Mačinković, med. techn. za korištenje baze podataka Povjerenstva za kontrolu bolničkih infekcija Opće bolnice Virovitica u svrhu izrade završnog rada na stručnom studiju sestrinstva pri Visokoj tehničkoj školi u Bjelovaru na temu „Antimikrobioticima uzrokovan kolitis u Općoj bolnici Virovitica u razdoblju od 2010. do 2016. godine“.

II

Ova Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Zamjenik predsjednika Etičkog povjerenstva
Opće bolnice Virovitica
Darko Čupen, dr. med.



O tome:

1. Ružica Mačinković, med. techn.
2. Predsjednik Povjerenstva za kontrolu bolničkih infekcija
3. Ravnateljica Opće bolnice Virovitica
4. Pomoćnica ravnatelja za sestrinstvo
5. Predsjednik Etičkog povjerenstva
6. Uz zapisnik 5. sjednice Etičkog povjerenstva
7. Pismohrana, ovdje.



ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO "SVETI ROK"
VIROVITIČKO-PODRAVSKE ŽUPANIJE

Gajeva 21, Virovitica; Tel:033 / 727-031,Fax: 033/ 727-032
www. zzjzvpz. hr,e-mail:zzjzvpz-uprava@zzjzvpz.hr

Ur. broj: 2189-47-02-17-1051
Virovitica, 30.05.2017.

Temeljem članka 68. i 69. Zakona o zdravstvenoj zaštiti (NN 150/08), članka 32. Statuta Zavoda za javno zdravstvo Sveti Rok Virovitičko-podravske županije (dalje : Zavod) i Poslovnika o radu Etičkog povjerenstva Zavoda, Etičko povjerenstvo Zavoda na svojoj 4. sjednici održanoj 30.05.2017. godine, donijelo je

ODLUKU

o davanju suglasnosti za provođenje istraživanja/korištenja podataka u svrhu izrade završnog rada na Visokoj tehničkoj školi Bjelovar, Stručni studij sestrinstva

I

Ružici Mačinković, studentici, Zrinj Lukački 9, 33406 Lukač, daje se suglasnost za provođenje istraživanja/korištenja podataka u svrhu izrade završnog rada na Visokoj tehničkoj školi Bjelovar, Stručni studij sestrinstva pod naslovom: „Antimikrobioticima uzrokovan kolitis u OB Virovitica u razdoblju 2010.-2016.godine“.

II


Ova Odluka stupa na snagu danom donošenja.



Predsjednik
Etičkog povjerenstva
Saša Baranjec, dr.med.
spec.mikrobiolog

IZJAVA O AUTORSTVU ZAVRŠNOG RADA

Pod punom odgovornošću izjavljujem da sam ovaj rad izradio/la samostalno, poštujući načela akademske čestitosti, pravila struke te pravila i norme standardnog hrvatskog jezika. Rad je moje autorsko djelo i svi su preuzeti citati i parafraze u njemu primjereno označeni.

Mjesto i datum	Ime i prezime studenta/ice	Potpis studenta/ice
U Bjelovaru, <u>05. 09. 2017</u>	<u>RUŽICA MAČINKOVIĆ</u>	

Prema Odluci Visoke tehničke škole u Bjelovaru, a u skladu sa Zakonom o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju, elektroničke inačice završnih radova studenata Visoke tehničke škole u Bjelovaru bit će pohranjene i javno dostupne u internetskoj bazi Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu. Ukoliko ste suglasni da tekst Vašeg završnog rada u cijelosti bude javno objavljen, molimo Vas da to potvrdite potpisom.

Suglasnost za objavljivanje elektroničke inačice završnog rada u javno dostupnom nacionalnom repozitoriju

RUŽICA MAČINKOVIĆ

ime i prezime studenta ice

Dajem suglasnost da se radi promicanja otvorenog i slobodnog pristupa znanju i informacijama cjeloviti tekst mojeg završnog rada pohrani u repozitorij Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu i time učini javno dostupnim.

Svojim potpisom potvrđujem istovjetnost tiskane i elektroničke inačice završnog rada.

U Bjelovaru, 05.09.2017


potpis studenta ice